

Naudan rasvamaksa

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Tomi Vadén

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2017



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author ELK Tomi Vadén			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Naudan rasvamaksa			
Oppiaine - Läroämne - Subject Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level Kirjallisuuskatsaus	Aika - Datum - Month and year Marraskuu 2017	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 39	
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on kerätä nykyinen tietämys naudan rasvamaksasta suomenkieliseksi yhteenvedoksi. Katsauksessa esitellään naudan rasvamaksan fysiologiaa, etiologiaa, esiintyvyyttä, oireita, diagnostiikkaa, ennaltaehkäisyä ja hoitoa. Samalla käsitellään nykytutkimuksen riittävyyttä.</p> <p>Naudan maksan rasvoittuminen on osittain fysiologista ja seurausta poikimiseen liittyvästä negatiivisesta energiatasapainosta, mikä johtuu ennen kaikkea alkavan maidontuotannon aiheuttamasta suuresta energian tarpeesta. Mikäli nauta ei kykene sopeutumaan muuttuneeseen aineenvaihdunnalliseen tilanteeseen, kertyy sen maksakudokseen triglyseridejä jotka haittaavat maksan normaalia toimintaa. Näin tapahtuu erityisesti poikimisen aikaan yliihavilla lehmillä, koska niiden syöntikyky on normaalia heikompi. Naudan rasvamaksa yhdistetään heikentyneeseen yleisterveeseen, laskeneeseen maidontuotantoon ja muihin puerperaalijan sairauksiin kuten juoksumahan siirtymään, ketoosiin, utaretulehdukseen, jälkeisten jäämiseen ja kohtutulehdukseen. Rasvamaksan aiheuttamien taloudellisten menetysten määrän on arvioitu yltäneen Yhdysvalloissa 60 miljoonaan dollariin vuonna 2004.</p> <p>Naudan rasvamaksan diagnosointi on hankalaa, ja varma diagnoosi vaatii maksan biopsian. Biopsiasta määritetään maksakudoksen triglyseridipitoisuus prosentteina maksan tuorepainosta. Alle 1% on normaali, 1 – 5% on lievä maksan rasvoittuma, 5 – 10% on kohtalainen maksan rasvoittuma ja yli 10% on vakava maksan rasvoittuma.</p> <p>Rasvamaksan hoitoa tehokkaampaa on sairauden ennaltaehkäisy, joka perustuu ennen kaikkea lehmän ravinnon tasapainottamiseen suhteessa sen energiatarpeisiin. Lehmän kuntoluokituksella varmistetaan lehmän ravinnon saannin olevan oikeassa suhteessa sen ravinnon tarpeisiin. Myös eläimille stressiä aiheuttavien ympäristötekijöiden karsiminen, hedelmällisyysongelmien havaitseminen ja niiden hoito, normaali poikimaväli ja aktiivinen terveydenhoito pienentävät lehmän riskiä sairastua rasvamaksaan. Rasvamaksaa kyetään myös ehkäisemään ennen poikimista juottamalla riskilehmälle propyleeniglykolia useana päivänä ennen poikimista. Useiden muiden ravintolisien kykyä ehkäistä maksan rasvoittumista on tutkittu runsaasti, mutta näistä propyleeniglykoli on ainoa Suomessa laajalti saatavilla oleva.</p> <p>Vakavana oireilevan rasvamaksan hoito on työlästä ja taudin ennuste on melko huono. Vakavan rasvamaksan hoidon tärkeimmät osat ovat jatkuva glukoosi-infuusio sekä pötsin tukihoito säännöllisesti letkuttamalla. Glukoosi-infuusioon saatetaan muualla maailmassa yhdistää insuliini, mutta Suomessa se ei lainsäädännön puitteissa ole mahdollista. Rasvamaksan hoitoon voidaan lisäksi yhdistää mm. propyleeniglykoli suun kautta ja B-vitamiinivalmisteet.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords nauta, rasvamaksa			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Timo Soveri, Helena Rautala			

Sisällys

1 JOHDANTO	1
2 MAKSAN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA	2
2.1 Anatomia	2
2.2 Fysiologia	3
3 RASVAMAKSAAN LIITTYVÄT FYSIOLOGIA JA PATOGENEESI	3
3.1 Insuliini ja glukagoni märehitijöiden rasva-aineenvaihdunnassa	3
3.2 Maksan rasva-aineenvaihdunta	5
3.3 Lypsylehman poikimisen aikainen negatiivinen energiatasapaino	5
3.4 Rasvamaksan patogeneesi	6
4 ETIOLOGIA	7
4.1 Ravitsemukselliset riskitekijät	8
4.2 Eläinten hoitoon liittyvät riskitekijät	9
4.3 Geneettiset riskitekijät	10
5 RASVAMAKSAN ESIINTYVYYS	10
6 RASVAMAKSAN OIREET JA KUOLLEISUUS	10
7 DIAGNOSTIIKKA	12
7.1 Maksabiopsia ja rasvamaksan luokittelu	12
7.2 Seerumin biokemialliset määritykset	13
7.3 Hematologia	14
7.4 Ultraäänidiagnostiikka	14
7.5 Obduktiolöydökset	15
7.6 Differentiaalidiagnoosit	15
8 ENNALTAEHKÄISY	16
8.1 Yleistä rasvamaksan ennaltaehkäisystä	16
8.2 Rasvakudoksen rasvahappon mobilisaation vähentäminen	16
8.2.1 Lehmän kuntuokan optimointi	16
8.2.2 Rehun energiapitoisuuden lisääminen tunnusruokinnassa	17
8.2.3 Eläinten hoitoon liittyvät ehkäisykeinot	18
8.2.5 Ravintolisät	19
8.3 Maksan lipoproteiitisynteesin ja erityksen tehostaminen	23
9 RASVAMAKSAN HOITO	26
10 POHDINTA	29
11 LÄHTEET	34

1 JOHDANTO

Naudan rasvamaksa on lypsylehmillä tärkeä aineenvaihdunnallinen sairaus varhaisessa maidontuotannossa. Se on yhdistetty heikentyneeseen yleisterveyteen, laskeneeseen maidontuotantoon ja alttiudelle muihin poikimisajan sairauksiin. Näitä sairauksia ovat mm. juoksutusmahan siirtymä, ketoosi, utaretulehdus, jälkeisten jääminen ja kohtutulehdus. (Cullen ja Stalker 2016, Constable ym. 2017). Vakava maksan rasvoittuminen voi myös johtaa hepaattiseen enkefalopatiaan, neurologisiin oireisiin, koomaan ja kuolemaan (Bobe ym. 2004).

Rasvamaksa vaikuttaa olevan suhteellisen yleinen varhaisessa laktaatiossa olevilla lypsylehmillä. Jorritsman ym. (2001) Alankomaissa tekemässä tutkimuksessa oli mukana yhdeksän eri karjaa ja yhteensä 218 vastapoikinnutta lypsylehmää. Tutkimuksessa havaittiin, että jopa 54 % lypsylehmistä kärsi poikkeavasta maksan rasvoittumasta.

Rasvamaksan aiheuttamia taloudellisia menetyksiä on hankala arvioida, koska sen diagnosoiminen on hankalaa ja vaatii yleensä maksabiopsian (Bobe ym. 2004). Koska rasvamaksan tiedetään altistavan myös muille poikimisajan sairauksille ja vaikeuttavan niiden hoitoa (Constable ym. 2017), voidaan sairauden aiheuttamien taloudellisten menetysten olettaa olevan suuret. Ketoosin aiheuttamiin menetyksiin nojaten Bobe ym. (2004) arvioivat, että Yhdysvalloissa rasvamaksan aiheuttamat taloudelliset menetykset vuonna 2004 olivat yli 60 miljoonaa dollaria.

Vaikka rasvamaksan patofysiologiaa, ehkäisyä, diagnosointia ja hoitoa on tutkittu laajalti, puuttuu rasvamaksalta vielä käytännönläheinen diagnosointimenetelmä ja hoitosuositus arkipraktiikassa. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on luoda yleiskuvaa rasvamaksasta sairautena, kartoittaa tutkimusta erityisesti sen ehkäisystä ja hoidosta ja vertailla kirjallisuudesta löydettäviä hoitosuosituksia rasvamaksan hoidossa.

2 MAKSAN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA

2.1 Anatomia

Dyce ym. (2010) kuvaavat maksan anatomisen sijainnin seuraavasti. Aikuisen märehitjän maksa sijaitsee lähes kokonaan vatsaontelon keskilinjan oikealla puolella, aivan pallean takana kylkiluiden alla. Oikean kyljen puolelta katsottaessa se ulottuu kuudennen kylkiluuvälin alakolmanneksesta viimeisen kylkiluuvälin yläosaan. Viskeraalisesti sitä rajaavat verkkomaha, pieni osa pötsiä, pohjukaissuoli, satakerta, sappirakko, haima, ruokatorvi ja oikean munuaisen kraniaalipinta. Naudan maksa asettuu nelilohkoiseen (lobus) muotoonsa ympäröivien elinten aiheuttamien painaumien vuoksi. Maksan ulkopintaa rajaa sidekudoksen kapseli, ja se kiinnittyy palleaan sidekudoslimentilla. Lisäksi viereisten viskeraalisten elinten aiheuttama paine pitää sitä paikoillaan.

Cullen ja Stalkerin (2016) mukaan sydämen pumppaamasta verestä 25 % päätyy maksavaltimon kautta maksaan. Tämä osuus on vastuussa noin 50 % maksan hapentarpeesta. Loppuosa maksan hapentarpeesta täyttyy porttilaskimon kautta pötsistä, etumahoista, suolistosta, pernasta ja haimasta tulevasta laskimoverestä, joka kattaa volyymiltään 70–80 % maksaan tulevasta verimäärästä. Porttilaskimon ja maksavaltimon veret sekoittuvat maksan hienorakenteeseen liittyvissä kapillaarimaisissa sinusoideissa.

König ym. (2009) kuvaavat teoksessaan maksan mikroskooppisen rakenteen. Maksa koostuu lukemattomista pienistä yksiköistä, keskimääräisesti heksagonaalisista maksaliuskoista (lobulus). Näissä maksasolujen muodostamat levyt ympäröivät veren täyttämää onkaloita, sinusoideja, joissa virtaa porttilaskimon ja maksavaltimon alahaaroissa sekoittunut veri. Tämä veri virtaa maksaliuskan reunoilta kohti maksaliuskan keskellä olevaa keskuskanavaa. Maksaliuskojen keskuskanavat yhdistyvät toisiinsa ja muodostavat suurempia laskimoita maksakudoksen sisällä. Lopulta ne laskevat alaonttolaskimoon (vena cava caudae).

2.2 Fysiologia

Maksa on homeostaasin säätelijä, elimistön metabolisen toiminnan keskus ja massiivinen suodatin portaaliverenkierron ja systeemisen verenkierron välillä (Cullen ja Stalker 2016). Se käsittelee suolistosta saatuja ravintoaineita ja säätelee niiden vapauttamista verenkiertoon sekä tuottaa rasva-aineenvaihdunnassa keskeistä sappea. Maksa inaktivoi hormoneja, toksiineja sekä lääkkeitä ja muokkaa näitä tarvittaessa rasvaliukoista vesiliukoisiksi, jotta niiden poistaminen elimistöstä sapsen tai virtsan kautta olisi mahdollista. Maksa on myös päävastuussa plasmaproteiinien synteesistä ja hyytymistekijöiden tuottamisesta verenkiertoon (Sjaastad ym. 2010). Lisäksi maksa on tärkeässä roolissa elimistön immuunipuolustuksessa. Tätä tehtävää välittävät sinusoidien sisäseinämiä vuoraavat Kupfferin solut, makrofagit, jotka ovat suorassa kontaktissa ruuansulatustelimistön porttilaskimon kautta hitaasti virtaavaan laskimovereen (Cullen ja Stalker 2016).

Naudoilla, kuten muillakin märehijöillä, maksa on erityisessä asemassa, koska suurin osa märehijöiden ravinnosta saadusta energiasta imeytyy pötsistä haihtuvina rasvahapoina. Haihtuvista rasvahapoista propionaatti on muunnettava glukoosiksi glukoneogeneesin kautta, josta 85 % tapahtuu maksassa (Smith 2015).

3 RASVAMAKSAAN LIITTYVÄT FYSILOGIA JA PATOGENEESI

3.1 Insuliini ja glukagoni märehijöiden rasva-aineenvaihdunnassa

Myöhäisessä tiineydessä ja tuotoskauden alussa muut kudokset kuin maksa reagoivat insuliinin hormonaalisiin vaikutuksiin puutteellisesti lisääntyneen insuliiniresistenssin takia, mikä todennäköisesti on seurausta ketoaineiden kohonneista pitoisuuksista. Tämän on ajateltu olevan avainroolissa rasvamaksan synnyssä (Hayirli 2006). Glukagoni on osittain insuliinin vastavaikuttaja, ja se on märehijän jatkuvan glukoneogeneesin takia olennaisessa osassa märehijöiden aineenvaihdunnassa (Sjaastad ym. 2010).

Insuliini on haiman Beta-solujen erittämä hormoni, jota pidetään tärkeimpänä glukoosi-, aminohappo- ja rasvahappoaineenvaihdunnan säätelijänä. Veren kohonneet glukoosi- ja aminohappopitoisuudet stimuloivat insuliinin eritystä verenkiertoon, mikä tapahtuu esimerkiksi aterian jälkeen. Insuliini vaikuttaa edistämällä glukoosin sisäänottoa useimpiin kudoksiin, stimuloimalla glykogeenin synteesiä ja estämällä sen hajottamista sekä inhiboimalla glukoneogeneesiä (Sjaastad ym. 2010).

Insuliinin rooli rasva-aineenvaihdunnassa on stimuloida vapaiden rasvahappojen ja glyserofosfaatin synteesiä erityisesti maksassa sekä edistää vapaiden rasvahappojen kuljetusta maksasta rasvakudokseen säilöttäväksi triglyserideinä. Insuliini myös edistää glukoosin sisäänottoa rasvakudokseen, missä se voidaan jalostaa glyserofosfaatiksi triglyseridisynteesiin. Lisäksi se estää rasvahappojen vapautumista rasvakudoksesta verenkiertoon estämällä hormoni-sensitiivisen lipaasin toimintaa (Sjaastad ym. 2010). Veren insuliinipitoisuuden laskiessa sen inhibitorinen vaikutus hormoni-sensitiiviseen lipaasiin vähenee, jolloin rasvakudoksen vapaat rasvahapot hydrolysoidaan vapaiksi triglyserideistä ja ne siirtyvät verenkiertoon lipoproteiineissa (Sjaastad ym. 2010).

Glukagoni on haiman alfa-solujen erittämä hormoni, jonka tärkein tehtävä on suojata elimistöä hypoglykemiaalta. Veren glukoosipitoisuuden ja sen seurauksena insuliinipitoisuuden laskiessa glukagonipitoisuus veressä kohoaa. Glukagonin tehtävät ovat vastakkaisia insuliinin tehtäville aineenvaihdunnassa. Glukagoni stimuloi glykogenolyysiä maksassa, minkä seurauksena veren glukoosipitoisuus nousee. Tämän lisäksi se edistää maksan glukoneogeneesiä, mikä myös nostaa veren glukoosipitoisuutta (Sjaastad ym. 2010).

Glukagonin rooli rasva-aineenvaihdunnassa on hormonisensitiivisen lipaasin stimuloiminen, mikä lisää lipolyysiä rasvakudoksessa (Sjaastad ym. 2010). Insuliini- ja glukagonipitoisuuksien keskinäinen suhde on tärkein tekijä säädeltäessä elimistön ravintoaineiden varastointia ja mobilisointia. Märehtijöiden aineenvaihdunnan erityispiirre on jatkuva tarve glukoneogeneesille elimistön energiatarpeen tyydyttämiseen. Tämän seurauksena märehtijöiden insuliini- ja glukagonipitoisuuksien suhde on alhainen ja suhteellisen vakaa (Sjaastad ym. 2010).

3.2 Maksan rasva-aineenvaihdunta

Rasvamaksan kehittyminen on seurausta tilasta, jossa maksa ei kykene käsittelemään sen läpi virtaavia vapaita rasvahappoja ja muita lipidejä, vaan ne kertyvät maksakudokseen. Näin voi tapahtua maksasolujen tai niiden mitokondrioiden vaurioitessa, minkä seurauksena vapaiden rasvahappojen hapettaminen epäonnistuu. Myös silloin, kun vapaiden rasvahappojen sisäänvirtaus maksakudokseen ylittää sen kyvyn hapettaa ne energiaksi tai erittää niitä eteenpäin lipoproteiineina, voi maksa rasvoittua. Jälkimmäinen mekanismi on yhdistettävissä lypsylehmän rasvamaksan syntyyn (Cullen ja Stalker 2016).

Maksan sisään ottamista vapaista rasvahapoista se vastaanottaa pienen osuuden porttilaskimon kautta saapuvilta albumiini- ja muilta kuljetusproteiineilta. Suurin osa maksaan hepatosyyteille päätyvistä vapaista rasvahapoista on kuitenkin peräisin plasman kylomikronien ja lipoproteiinien (VLDL) kuljettamista triglyserideistä, jotka sinusoidaalinen endoteliallinen hepaattinen lipaasi hydrolysoi maksasolujen käyttöön (Cullen ja Stalker 2016). Kun hepatosyyttien kyky hapettaa vapaat rasvahapot kokonaan hiilidioksidiksi ylittyy, vapaat rasvahapot hapetetaan joko osittain ketoaineiksi tai esteröidään triglyserideiksi ja eritetään lipoproteiineina (VLDL) takaisin verenkiertoon (Grummer 2008). Märehtijöiden kyky erittää triglyseridejä lipoproteiineina on poikkeuksellisen hidas, mikä altistaa märehtijöitä rasvamaksan synnylle (Grummer 1993).

Lihaksen ja rasvakudoksen omat lipaasit hydrolysoivat maksan erittämät lipoproteiinit (VLDL) vapauttaen vapaat rasvahapot lihas- ja rasvakudokselle. Vapaat rasvahapot hapetetaan lihassoluissa energiaksi ja esteröidään rasvasoluissa uudelleen triglyserideiksi. Tyhjät lipoproteiinit (VLDL) palaavat maksasoluille, jossa ne hajotetaan ja kierrätetään (Cullen ja Stalker 2016).

3.3 Lypsylehmän poikimisen aikainen negatiivinen energiatasapaino

Energiatasapainolla kuvataan naudun rehusta saadun energian suhdetta naudun energian kulutukseen. Positiivinen energiatasapaino viittaa kehon saamaan ylimääräiseen

energiaan ja sen varastointiin kehossa esimerkiksi rasvakudoksessa, kun taas negatiivinen energiatasapaino viittaa energian menetykseen ja kehon energiavarastojen käyttöön rehusta saadun energian täydentämiseksi (Coffey ym. 2002).

Vastapoikineilla lypsylehmillä on lähes aina negatiivinen energiatasapaino (Herdt 2000), sillä poikimisen jälkeen niiden energiantarve kasvaa keskimäärin nelinkertaiseksi (Grummer 2008). Lypsylehmän maidontuotannon huipputasot saavutetaan 4 – 7 viikossa, mutta lehmän vapaaehtoinen syöntikyky saavuttaa huippunsa vasta 8 – 10 viikkoa poikimisen jälkeen (Hayirli ym. 2002a). Poikimisen aiheuttamaa energiahaastetta hankaloittaa lisäksi se, että viimeisen kolmen viikon aikana ennen poikimista lehmien syöntikyky on laskenut keskimäärin 32 % (Hayirli ym. 2002a). Poikimisen jälkeisen maidontuotannon suuri energiantarve suhteessa eläimen syöntikykyyn johtaa laktaation alussa yleensä voimakkaaseen energiavajeeseen (Constable ym. 2017). Positiiviseen energiatasapainoon palataan yleensä vasta 40 – 80 päivää poikimisesta (Sutter ja Beever 2000, Coffey ym. 2002).

Lypsylehmä sopeutuu poikimisen aiheuttamaan energian tarpeen lisääntymiseen osin nostamalla syöntikykyään ja osin mobilisoimalla rasvaa energiantuotantoon rasvakudoksesta (Nielsen ja Ingvarsen 2004).

Jo ennen poikimista veren vapaiden rasvahappojen pitoisuudet alkavat nousta, mikä johtaa suurentuneeseen rasvahappojen sisäänottoon ja säilytykseen maksakudoksessa. Tämän taustalla on todennäköisimmin lehmän elimistön muuttuva hormoniympäristö lähellä poikimista (Constable ym. 2017).

3.4 Rasvamaksan patogeneesi

Vaikka käytännössä kaikki lypsylehmät kärsivät negatiivisesta energiatasapainosta ensimmäisten maidontuotannon viikkojen aikana, eivät ne kaikki kehitä rasvamaksaa, vaan niistä suurimman osan aineenvaihdunta sopeutuu tilanteeseen (Herdt 2000). Rasvamaksa kehittyy, mikäli naudan aineenvaihdunta ei kykene sopeutumaan negatiiviseen energiatasapainoon (Constable 2017). Rasvamaksa voi kehittyä myös, mikäli jokin muu

tekijä, kuten sairaus tai rehun puute, johtaa normaalia suurempaan negatiiviseen energiatasapainoon, mikä kiihdyttää rasvakudoksen lipolyysiä ja lisää maksassa käsiteltävien vapaiden rasvahappojen määrää entisestään (Constable ym. 2017).

Maksa pyrkii käsittelemään vapaat rasvahapot hapettamalla ne hiilidioksidiksi omaan energiantuotantoonsa tai hapettamalla ne osittain ketoaineiksi muiden kudosten energianlähteiksi (Constable ym. 2017). Ne vapaat rasvahapot, joita maksa ei negatiivisen energiatasapainon aikana kykene käsittelemään, se joutuu erittämään verenkiertoon lipoproteiineina tai säilömään triglyserideinä maksasoluissa (Constable ym. 2017). Pullonkaulaksi rasvahappojen käsittelylle maksassa muodostuu lopulta rasvahappojen erittäminen verenkiertoon lipoproteiineina (VLDL), mikä on naudoilla luontaisesti heikkoa (Constable ym. 2017). Syyksi tähän on epäilty lipoproteiinien raaka-aineiden, apolipoproteiinien, puutetta (Smith 2015, Constable ym. 2017). Maksassa säilötyt triglyseridit näkyvät histologisesti joko makrovesikulaarisena tai diffuusina mikrovesikulaarisena muutoksena maksasoluissa (Cullen ja Stalker 2016).

Rasvan kertymisellä maksasoluihin on aineenvaihdunnallisia seurauksia, kuten glukoneogeneesin ja ureageneesin vähentyminen sekä vähentynyt vaste hormoneille. Myös hormonien puhdistus elimistöstä hidastuu (Gruenberg 2016). Alentuneen glukoneogeneesin seurauksena esiintyy hypoglykemiaa (Gruenberg 2016), joka voi edelleen lisätä rasvakudoksen mobilisaatiota (Sjaastad ym. 2010).

Ketoaineiden lisääntynyt tuotanto negatiivisen energiatasapainon aikana on naudalle aluksi hyödyllistä energian siirtyessä ketoaineiden välityksellä sellaisiin kudoksiin, jotka kykenevät käyttämään niitä energianlähteenä (Constable ym. 2017). Näiden pitoisuuksien noustessa liian korkeiksi ne kuitenkin vähentävät lehmän syöntiä ja näin edistävät negatiivisen energiatasapainon jatkumista ja lipolyysiä rasvakudoksesta (Smith 2015).

4 ETIOLOGIA

Bobé ym. (2004) luokittelevat rasvamaksan riskitekijät kolmeen luokkaan: ravitsemuksellisiin, hoitoon liittyviin sekä geneettisiin riskitekijöihin.

4.1 Ravitsemukselliset riskitekijät

Ravintoon liittyvistä riskitekijöistä olennaisin on lihavuus ja liian korkea kuntoluokka (Bobe ym. 2004). Laitettaessa lehmää umpeen tulisi tavoitella kuntoluokkaa 3 aiemmin suositellun 3,5 sijaan. Rasvamaksaan sairastuneet lehmät ovat yleensä kuntoluokkaa 4 tai korkeampia (Constable ym. 2017), tai ne ovat menettäneet painoaan juuri poikimisen kynnyksellä (Bobe ym. 2004). Kuntoluokan merkitys olennaisena riskitekijänä johtuu ennen kaikkea lihavien lehmien (kuntoluokka >4) heikommasta syöntikyvystä, mikä johtaa suurempaan ja nopeampaan rasvakudoksen mobilisaatioon negatiivisessa energiatasapainossa (Hayirli 2006).

Nautojen rehun liiallinen energiapitoisuus umpikaudella aiheuttaa ylimääräisen rasvan kerääntymisen ennen poikimista, mikä aiheuttaa pidempään jatkuvan ja voimakkaamman rasvakudoksen mobilisaation poikimisen jälkeen varsinkin maidontuotannon ensimmäisillä viikoilla. Tämä johtaa suurempiin maksan triglyseridipitoisuuksiin ja maksan aineenvaihduntakyvyn heikkenemiseen (Constable ym. 2017).

Rukkwamsuk ym. (1998) vertailivat kymmenen useamman kerran poikineen tiineen lehmän tutkimuksessa liiallisen ja rajoitetun syötön vaikutuksia rasvakudoksen lipolyysiin poikimisen yhteydessä. He havaitsivat, että ylivarvitut lehmät menettivät painoaan enemmän mitattaessa neljä viikkoa poikimisen jälkeen, mikä viittaa voimakkaampaan negatiiviseen energiatasapainoon verrattuna kontrolliryhmään. Myös lehmien veren rasvahappopitoisuudet ja maksan triglyseridipitoisuudet olivat mitattaessa korkeammat. Agenäs ym. (2003) havaitsivat samansuuntaisia tuloksia 24 useamman kerran poikineen lehmän tutkimuksessaan, jossa korkea energiapitoisuus umpiruokinnassa vähensi lypsylehmien syöntikykyä viikoilla 6 – 8, mikä viittasi myös pidempään jatkuneeseen negatiiviseen energiatasapainoon.

Ylensyöttämisen lisäksi myös voimakas rehun rajoittaminen altistaa rasvamaksalle samoin kuin rehun proteiinivaje umpiruokinnassa etenkin kolme viikkoa ennen poikimista (Peek ja Divers 2008, Smith 2015). Bobe ym. (2004) katsauksen mukaan rehun rajoitus

30 – 50 % normaalista ravinnonsaannista tai paasto neljä-kuusi päivää ennen tai jälkeen poikimisen aiheutti maksan rasvoittumista.

Myös huonolaatuiset säilörehut on yhdistetty rasvamaksan syntyyn (Bobe ym. 2004). Lisäksi nopeat ruokinnan muutokset tai liiallinen väkirehun syöttö voi altistaa pötsiasidoosille, joka on itsessään altistava tekijä rasvamaksalle lehmän syönnin vähentyessä (Bobe ym. 2004).

4.2 Eläinten hoitoon liittyvät riskitekijät

Poikimisenaikaiset terveysongelmat tulee hoitaa aggressiivisesti ja tehokkaasti, sillä mikä tahansa syöntiä alentava sairaus altistaa lehmän suuremmalle negatiiviselle energiatasapainolle ja maksan rasvoittumalle (Drackley 1999, Bobe ym. 2004). Ketoosi, juoksumahan vasemmanpuoleinen dislokaatio, mastiitti, jälkeisten jääminen, hypokalsemia tai ”downer”-syndrooma maidontuotannon alussa ovat kaikki riskitekijöitä (Constable ym. 2017).

Vanhempien lehmien pito karjassa saattaa lisätä rasvamaksan esiintyvyyttä. Tämä johtuu mahdollisesti vanhempien nautojen keskimäärin suuremmasta rasvakudoksen määrästä poikimisen aikoihin, korkeammasta maidontuotannosta, pidemmistä poikimisväleistä ja alemmista immuunivasteista, jotka kaikki toimivat myös itsenäisinä riskitekijöinä rasvamaksan synnylle (Bobe ym. 2004).

Lehmien hyviin ympäristöoloihin tulee kiinnittää huomiota. Stressi aktivoi sympaattista hermostoa. Märehtijöillä sympaattisen hermoston aktivaatio toimii vahvana stimulusena rasvahappojen mobilisaatiolle rasvakudoksesta, sillä katekoliamiinit stimuloivat rasvakudoksen lipolyysiä. Koholla olevat veren vapaat rasvahapot on yhdistetty poikimakarsinoiden puutteeseen ja karsinatilan pienuuteen. Maksan rasvoittuma itsessään on yhdistetty korkeisiin ympäristölämpötiloihin. Ympäristön aiheuttaman stressin välttäminen näyttää vähentävän vapaiden rasvahappojen pitoisuuksia verenkierrossa ja alentavan riskiä metabolisille sairauksille (Gerloff 2000).

4.3 Geneettiset riskitekijät

Geneettiset tekijät, jotka vaikuttavat rehunsyöntikykyyn, rasvahappojen aineenvaihduntaan rasvakudoksessa tai rasvahappojen aineenvaihduntaan ja erittämiseen maksassa, voivat lisätä rasvamaksan synnyn mahdollisuutta yksittäisillä lehmillä (Bobe ym. 2004). Geneettiselle vaihtelulle rasvamaksan synnyssä löytyy viitteitä esimerkiksi samaa kuntoluokkaa olevien lehmäyksilöiden erilaisista vasteista samanlaisiin kokeellisiin yrityksiin aiheuttaa edellä mainituille rasvamaksan synty negatiivisen energiatasapainon kautta (Smith ym. 1997).

5 RASVAMAKSAN ESIINTYVYYS

Rasvamaksan esiintyvyys vaihtelee riippuen lähteestä ja toisaalta myös käytetyistä raja-arvoista normaalille fysiologiselle maksan triglyseridipitoisuudelle poikimisen jälkeen. Kaikissa lähteissä esiintyvyys liikkuu kuitenkin useissa kymmenissä prosenteissa.

Cullen ja Stalker (2016) esittävät, että ensimmäisen kuukauden aikana poikimisesta 5 – 10 % lypsylehmistä kärsii vakavasta rasvamaksasta ja 30 – 40 % kohtuullisesta rasvamaksasta. Constable ym. (2017) mukaan viikko poikimisen jälkeen kaikista runsastuottoisista Iso-Britannian lypsylehmistä 30 prosentilla on joko kohtalainen tai vakava maksan rasvoittuma.

Jorritsma ym. (2001) tutkivat Alankomaissa rasvamaksan esiintyvyyttä yhdeksässä lypsykarjassa yhteensä 218 lehmällä. Kaikilta tutkimuksen lehmiltä otettiin maksabiopsia 6 – 17 päivää poikimisen jälkeen, ja kohtalainen tai vakava rasvamaksa todettiin 54,1 %:lla kokeen lypsylehmistä.

6 RASVAMAKSAN OIREET JA KUOLLEISUUS

Normaaleissa oloissa rasvamaksan oireet ilmenevät lypsylehmillä yleensä muutamassa päivässä poikimisesta. Sairastuneet lehmät ovat yleensä lihavia (Constable ym. 2017) tai

ne ovat voineet laihtua voimakkaasti ennen sairastumistaan (Peek ja Divers 2008). Pötsiäännet saattavat puuttua tai olla hiljaisia, ja ulosteen määrä saattaa olla vähäinen (Constable ym. 2017). Myös maidontuotanto on saattanut laskea (Smith 2015). Lehmät voivat olla heikkoja, mikä saattaa johtua hypoglykemiasta, hypokalemiasta tai lihasheikkoudesta rasvahappojen kerääntyessä myös lihaskudokseen (Peek ja Divers 2008). Tärkeimpänä rasvamaksan oireena on kuitenkin samanaikainen ketoaineiden nousu, joka kertoo riittämättömästä sopeutumisesta negatiiviseen energiatasapainoon (Constable ym. 2017).

Holteniuksen ja Holteniuksen (1996) mukaan ketoosi on jaettavissa kahteen päätyyppiin. Ketoosin tyyppi 1 ilmenee 3 – 6 viikkoa poikimisesta laktaatiohuipun aikoina, kun lypsylehmän maidontuotannon glukoositarpeet ylittävät sen kyvyn glukoosin tuotannolle. Tällöin lehmä kompensoi glukoosin riittämättömyyttä ketoaineiden tuotolla ja käytöllä energianlähteenä. Peek ja Diversin (2008) mukaan ketoosin tyyppiä 1 esiintyy yleisimmin jo 2 – 4 viikkoa poikimisesta. Holteniuksen ja Holteniuksen (1996) mukaan ketoosin tyyppi 2 ilmenee yleensä aikaisemmin laktaatiossa ja on yhdistettävissä maksan rasvoittumaan. Peek ja Divers (2008) täydentävät maksan rasvoittumaan liittyvän ketoosin alkavan yleensä heti ensimmäisen viikon aikana tai jatkuvan sitkeästi neljän viikon toiselle puolen. Ketoaineiden pitoisuuksien noustessa liian korkeiksi ne heikentävät lehmän ruokahalua (Smith 2015).

Naudan rasvamaksalla on myös yhteys juoksutusmahan siirtymään sekä infektiivisiin sairauksiin, kuten utare- tai kohtutulehdukseen (Cullen ja Stalker 2016). Näiden hoito on vähemmän tehokasta rasvamaksaisella eläimellä (Constable ym. 2017). Lisäksi rasvamaksaa sairastavalla eläimellä kohtutulehdus johtaa herkemmin sepsikseen, mikä johtuu todennäköisesti maksan makrofagien (Kupferin solujen) huonontuneesta toiminnasta (Peek ja Divers 2008). Immuunipuolustus on kauttaaltaan huonontunut neutrofiilien ja lymfosyyttien toimiessa huonommin ja endotoksiinien puhdistuessa elimistöstä hitaammin. Samanaikaisesti myös maksan hepatosyytit ovat itse alttiita vaurioille, ja elimistön kyky reagoida ulkopuolisiin toksineihin tai virheelliseen ravintoon on heikentynyt (Cullen ja Stalker 2016).

Lievän tai kohtalaisen rasvamaksan diagnosointi on poikkeuksellisen hankalaa, sillä sairastuneet lehmät eivät välttämättä eroa normaalin maksan omaavista lehmistä edes ruokahalultaan tai maidontuotannoltaan. Ketoaineiden nousu ja lyhyessä ajassa tapahtuva voimakas kuntoluokan muutos ovat kuitenkin yhdistettävissä lievän tai kohtuullisen rasvamaksan syntyyn (Bobe ym. 2004).

Bobe ym. (2004) kuvaa vakavaa rasvamaksaa seuraavasti. Vakavassa rasvamaksassa lehmän syöntikyky on äärimmäisen huono ja ketoaineet ovat koholla. Pitkälle edenneen rasvamaksan seurauksena voi olla myös hepaattinen enkefalopatia. Tähän liittyen lehmä voi olla alentuneessa tajunnantilassa, sillä voi olla ataksiaa, nukahtamistaipumusta tai se voi vaipua koomaan. Rasvamaksan edetessä hepaattiseen enkefalopatiaan hoito on yleensä toivotonta. Mikäli lehmä toipuu vakavasta rasvamaksasta, on toipuminen hidas. Lehmä todennäköisimmin jää tuotantopotentiaaliltaan alikehittyneeksi ja saattaa sairastua herkästi uudelleen seuraavan poikimisen yhteydessä.

Rasvamaksaan liittyvä spontaani kuolleisuus tai poisto karjasta ovat riippuvaisia maksan rasvoittumisen asteesta (Constable ym. 2017). Smithin (2015) mukaan rasvamaksan aiheuttaessa vakavia oireita kuolleisuus saattaa ylittää 25 % tai olla tätä suurempikin ilman intensiivistä hoitoa sekä samanaikaisten liitännäissairauksien hoitoa.

7 DIAGNOSTIIKKA

7.1 Maksabiopsia ja rasvamaksan luokittelu

Maksabiopsia on rasvamaksadiagnostiikan kultainen standardi. Maksan rasvoittuminen määritellään yleensä histologisilla metodeilla joko määrittelemällä rasvavesikkeleitä sisältävien maksasolujen prosenttiosuus kaikista maksasoluista, mittaamalla maksan kokonaisrasvamäärä tuoremaksan painosta tai kelluttamalla maksakudosta tietyn ominaispainon omaavissa kuparisulfaattiliuoksissa (Smith 2015). Uusimmissa tutkimuksissa

maksa luokitellaan triglyseridipitoisuutensa mukaan normaaliksi, lievästi rasvoittuneeksi, kohtalaisesti rasvoittuneeksi tai vakavasti rasvoittuneeksi (Bobe ym. 2004, Smith 2015).

Bobe ym. (2004) mukaan normaalin maksan triglyseridipitoisuus prosentteina maksan tuorepainosta (wet weight) on alle prosentin, ja maksa on tällöin makroskooppisesti normaali.

Lievässä maksan rasvoittumassa maksan triglyseridipitoisuus prosentteina maksan tuorepainosta on 1 – 5 %. Triglyseridikertymää on tällöin havaittavissa erityisesti sentrilobulaarisesti maksakudoksessa (Bobe ym. 2004).

Kohtalaisessa maksan rasvoittumassa maksan triglyseridipitoisuus prosentteina maksan tuorepainosta on 5 – 10 %. Triglyseridikertymää on tällöin maksassa kauttaaltaan (Bobe ym. 2004).

Vakavassa maksan rasvoittumassa maksan triglyseridipitoisuus prosentteina maksan tuorepainosta on yli 10 %. Tällöin maksa itsessään on laajentunut ja mahdollisesti nekroottinen (Bobe ym. 2004). Kun maksan triglyseridipitoisuus ylittää 34 % maksan tuorepainosta, on maksakudos niin rasvoittunut, että se kelluu 1.000 ominaispainon omaavassa tislatussa vedessä (Smith 2015). Vakava maksan rasvoittuma ennen tai jälkeen poikimisen tunnetaan myös ns. fat-cow syndroomana ja siihen liitetään voimakkaat kliiniset oireet (Constable ym. 2017).

7.2 Seerumin biokemialliset määritykset

Constable ym. (2017) kertovat teoksessaan seerumin biokemiallisten arvojen ja rasvamaksan vakavuuden korreloivan keskenään. Rasvamaksaan liittyvät kohonneet veren rasvahappo- ja bilirubiinipitoisuudet sekä ketoaineisiin kuuluvien asetetikkahapon ja β -hydroksivoihapon pitoisuuksien nousu. Lisäksi veren fruktosamiinipitoisuus laskee. Maksaentsyymeistä aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja ornitiinitranskarbamyliaasin pitoisuuksien nousu veressä on liitettävissä rasvamaksan vakavuuteen. Maksaentsyymeistä maksan rasvoittumisasteesta kertovat huonosti alaniiniaminotransferaasi

(ALAT), sorbitolidehydrogenaasi (SDH), glutamaattidehydrogenaasi, alkalinen fosfataasi (AFOS) ja gammaglutamyyli transferaasi.

Parhaiten maksan rasvoittumisasteesta kertoo vapaiden rasvahappojen ja kolesterolin suhde. Korkea vapaiden rasvahappojen suhde kolesteroliin nähden kertoo suurista maksan triglyseridipitoisuuksista (Constable ym. 2017).

Veren suuri ammoniakkipitoisuus ei itsessään liity maksan rasvoittumiseen, mutta sen nouseminen kertoo maksan toimintakyvyn pettämisestä vakavan rasvamaksan loppuvaiheessa. Ketoaineiden nousu on tutkittavissa kliinisessä työssä navetassa verestä, virtsasta tai maidosta (Constable ym. 2017).

7.3 Hematologia

Subkliinisessä rasvamaksassa saattaa esiintyä leukopeniaa, neutropeniaa ja lymfopeniaa (Constable ym. 2017).

7.4 Ultraäänidiagnostiikka

Ultraäänidiagnostiikkaa on käytetty rasvamaksan toteamiseen vaihtelevilla tuloksilla kahden eri menetelmän avulla. Ensimmäinen näistä keskittyy maksan laajenemisen toteamiseen vertaamalla maksan sijaintia hyväksyttyihin viitearvoihin suhteessa kylkiluihin. Jälkimmäinen taas perustuu maksakudoksen kaikuisuuden arviointiin. (Constable ym. 2017).

Normaalissa lehmän maksassa on ultraäänellä havaittavissa lukuisia heikkokaikuisia alueita, jotka levittyvät homogeenisesti koko maksan alueelle. Rasvoittuneessa maksassa on havaittavissa diffuusia kaikuisuutta, joka on keskimäärin suhteessa kudoksessa olevien rasvavesikkeliä ja triglyseridipitoisuuden määrään.

Ultraäänidiagnostiikassa havaittu kaikuisuus on kuitenkin subjektiivista ja riippuu käytetystä ultraäänilaitteesta sekä sen asetuksista. Tästä johtuen objektiiviset ultraäänimenetelmät ovat parhaillaan tutkimuksen alla (B-mode, tekstuurianalytiikka) (Constable

ym. 2017). Jos uusien ultraäänimenetelmien ongelmat saadaan ratkaistua (subjektiivisuus, laite- ja säätökohtaiset erot diagnostiikassa) esimerkiksi digitaalisten ultraäänikuva-analyysien avulla, rasvamaksadiagnostiikan siirtämisestä kunnolla arkipraktiikkaan on toivoa (Smith 2015).

7.5 Obduktiolöydökset

Constable ym. (2017) kuvaa rasvamaksan obduktiolöydökset seuraavasti. Vakavissa kuolemaan johtaneissa tapauksissa maksa on huomattavasti laajentunut, kalpean keltainen, hauras ja rasvainen. Lievät ja kohtuulliset maksan rasvoittumat eivät aiheuta yhtä huomattavia makroskooppisia muutoksia maksakudoksessa. Histologisina muutoksina on löydettävissä rasvakystia, lipogranuloomia, laajentuneita hepatosyyttejä, hepaattisten sinusoidien ahtautumista, karkean endoplasmisen retikulumin vähenemistä maksasoluissa sekä mitokondriaalisen vahingon aiheuttamia löydöksiä.

Cullen ja Stalkerin (2016) mukaan rasvamaksan yhteydessä vatsaontelon rasvakudoksessa saattaa olla havaittavissa huonosti rajautuvia normaalia rasvakudosta tummempia alueita. Tämä on seurausta lisääntyneestä rasvakudoksen triglyseridien mobilisaatiosta. Kuoleman jälkeen, kun rasvakudos on kovettunut, nämä muutokset ovat vaikeasti erotettavia.

7.6 Differentiaalidiagnoosit

Rasvamaksa tulee erottaa muista puerperaaliajan sairauksista (Constable ym. 2017). Toisaalta rasvamaksa esiintyy usein samanaikaisesti puerperaaliajan sairauksien kanssa, yleisimmin kohtutulehduksen, jälkeisten jäämisen, utaretulehduksen, hypokalsemian ja juoksutusmahan siirtymän yhteydessä (Smith 2014). Puerperaaalisairaudet voivat myös itsessään altistaa nautaa rasvamaksan kehittymiselle sairastumisen laskiessa ruokahalua tai syöntikykyä kriittisesti poikimisen jälkeen (Constable ym. 2017). Primaarista ketoosista rasvamaksaan liitettävä sekundaarinen ketoosi voidaan erottaa ketoosin ilmene-
misen ajankohdan perusteella (Holtenius ja Holtenius 1996).

8 ENNALTAEHKÄISY

8.1 Yleistä rasvamaksan ennaltaehkäisystä

Rasvamaksan ennaltaehkäisyä voidaan lähestyä kolmella tavalla: rasvakudoksen rasvahappojen mobilisaatiota verenkiertoon voidaan vähentää, maksan rasvahappojen hapetuskykyä voidaan parantaa ja maksassa muodostuvien triglyseridien erityistä lipoproteiineina voidaan tehostaa (Grummer 2008).

8.2 Rasvakudoksen rasvahappojen mobilisaation vähentäminen

8.2.1 Lehmän kuntoluokan optimointi

Lihavuuden tiedetään heikentävän lypsylehmien syöntikykyä, mikä poikimisen jälkeen johtaa suurempaan negatiiviseen energiatasapainoon ja voimakkaampaan rasvakudoksen mobilisaatioon (Hayirli 2006).

Lehmien tuotosvaiheeseen perustuvalla kuntoluokituksella pystytään valvomaan karjan ravitsemustasoa ryhmittäin, tarttumaan ongelmiin ja hallitsemaan poikimisen jälkeisen negatiivisen energiatasapainon voimakkuutta. Lehmien kuntoluokittamista tulee tehdä kautta tuotantocyklin, jotta mahdolliset tarvittavat korjaustoimenpiteet ruokinnassa kyetään tekemään ajoissa. Poikimisen suosituskuntoluokka vaihtelee välillä 3 - 4, ja umpeuttamisen kuntoluokan olisi hyvä olla 3 (Constable ym. 2017).

Myöhäisessä laktaatiossa rehun energiapitoisuus tulee tasapainottaa tarkasti maidontuotannon energiavaatimuksiin, jotta umpeuttamisen kuntoluokkatavoitteet saavutetaan. Myös ummessaoloaikana tulee välttää ruokintaa yli tai ali lehmän energiatarpeiden (Smith 2015).

Kahdeksan viikon ummessaoloaika vaikuttaa parhaimmalta lehmän terveyden ja maidontuotannon kannalta, mutta tässä voi joustaa tavoiteltaessa hyvää kuntoluokkaa poikimista silmälläpitäen. Yritykset suuriin muutoksiin kuntoluokassa lehmän ollessa jo ummessa on yhdistetty terveydellisiin ongelmiin poikimisen jälkeen (Friggens ym. 2004).

Roche ym. (2015) selvittivät 150 laiduntavan lehmän tutkimuksessa poikimisajan kunto-
luokan ja ruokinnan energiapitoisuuden vaikutusta kolme viikkoa ennen poikimista mai-
dontuotantoon, hedelmällisyyteen ja terveyteen. Lehmillä, joiden kuntoluokka oli suo-
situksia korkeampi, maksan triglyseridipitoisuudet kasvoivat suuremmiksi ja niiden riski
rasvamaksaan yhdistettyihin metabolisiin sairauksiin oli kohonnut.

8.2.2 Rehun energiapitoisuuden lisääminen tunnutusruokinnassa

Ajatus ruokinnan energiapitoisuuden tehostamisesta väkirehuilla ennen poikimista on
ollut olemassa ainakin vuodesta 1928 (Bobe ym. 2004).

Väkirehujen lisäämisellä (tunnutusruokinnalla) siirtymäkauden lehmille (3 viikkoa ennen
ja jälkeen poikimisen) pyritään vähentämään poikimisenjälkeistä negatiivista energiata-
sapainoa valmentamalla lehmää poikimisenjälkeiseen väkirehuruokintaan (Grummer
2008). Tunnutusruokinnan tarkoitus on vähentää pötsiasidoosia ja syömishäiriöitä poi-
kimisen jälkeisten väkirehuannosten seurauksena (Grummer 2008). Pötsiasidoosi ja siitä
aiheutuva syöntikyvyn lasku voi voimakkaamman negatiivisen energiatasapainon kautta
altistaa myös rasvamaksalle (Grummer 2008).

Tutkimustulokset tunnutusruokinnan vaikutuksista maksan triglyseridipitoisuuksiin ovat
osittain ristiriitaisia. Grummerin (2008) katsauksen perusteella väkirehuperusteisella
tunnutusruokinnalla ei ole selvää vaikutusta maksan triglyseridipitoisuuksiin poikimisen
jälkeen. Peek ja Diversin (2008) mukaan suurin osa tutkimuksista antaa kuitenkin viit-
teitä siihen, että viimeisen kahden viikon aikana ennen poikimista väkirehuja tulee as-
teittain lisätä rehuun syöntikyvyn parantamiseksi ja positiivisen energiatasapainon sti-
muloimiseksi. Constable ym. (2017) mukaan Pohjois-Amerikassa tunnutusruokintakäy-
tännön aloittaminen on yhdistetty suurempaan määrään rasvamaksatapauksia.

Aiemmin on myös ajateltu rasvahappojen syötön siirtymäkauden lypsylehmille suoja-
van metabolisilta sairauksilta ja parantavan hedelmällisyyttä (Grummer ja Carroll 1991).
Kaikki tutkimus ei kuitenkaan tue tätä (Skaar ym. 1989, Bertics ja Grummer 1999, Cons-

table ym. 2017). Skaar ym. (1989) syöttivät 39 holsteinlehmän tutkimuksessaan lisäenergianlähteenä rasvaa 17 päivää ennen poikimista ja 15 viikkoa poikimisen jälkeen. Tämä ei vähentänyt maksan triglyseridipitoisuuksia.

Bertics ja Grummer (1999) syöttivät lehmille rasvaa lisäenergianlähteenä sekä kokeellisen rajoitetun ruokinnan aikana (jolla simuloitiin negatiivista energiatasapainoa) että vastaavan rajoitetun ruokinnan jälkeisenä vapaan ruokinnan aikana (positiivinen energiatasapaino). Rajoitetun ruokinnan aikana ravintolisänä annettu rasva nosti veren rasvahappopitoisuuksia ja maksan triglyseridipitoisuuksia. Rajoitetun ruokinnan jälkeen vapaan ruokinnan aikana annettu ravintolisärasva hidasti maksan triglyseridipitoisuuksien laskua (Bertics ja Grummer 1999).

8.2.3 Eläinten hoitoon liittyvät ehkäisykeinot

Ympäristöperäisen stressin on havaittu lisäävän lipolyysiä sympaattisen hermoston kautta (Gerloff 2000), ja siirtymäajan sairastelu on yhdistetty alentuneeseen syöntikykyyn ja voimakkaampaan negatiiviseen energiatasapainoon (Drackley 1999). Molemmat edellä mainituista altistavat rasvamaksan synnylle (Drackley 1999, Gerloff 2000). Stressivapaa elinympäristö, mahdollisimman hyvät ympäristöolosuhteet, toimiva ilmastointi ym., sekä tehokas puuttuminen poikimisen aikaisiin infektiivisiin ja metabolisiin sairauksiin ovat tärkeitä ennaltaehkäisykeinoja maksan rasvoittumalle (Bobe ym. 2004).

8.2.4 Hormonaaliset hoidot

Hormonien teho rasvakudoksen rasvahappojen mobilisaation vähentämisessä perustuu niiden veren glukoosipitoisuutta nostavaan tai rasvakudoksen lipolyysiä suoraan ehkäisevään vaikutukseen. Teoriassa hormonivaihtoehtoja ovat glukagoni, insuliini, ACTH, kortikosteroidit ja kasvuhormoni (Bobe ym. 2004). Alla käsiteltyjen lisäksi myös glukokortikoideilla on rasvamaksan ehkäisyssä havaittu jonkinlaista tehoa, kun taas kasvuhormoni on todettu tehottomaksi (Furll ja Leidel 2002, Bobe ym. 2004).

Glukagonin on havaittu olevan tehokas ehkäisemään ja hoitamaan rasvamaksaa (Hippen ym. 1999, Bobe ym. 2003, Nafikov ym. 2006). Sen teho on perusteltavissa ainakin sen glykogenolyyttisellä ja glukoneogeneettisellä vaikutuksella. Nämä nostavat veren glukoosipitoisuutta, minkä voidaan ajatella vähentävän lypsylehmän negatiivista energiatasapainoa (Sjaastad ym. 2010).

Nafikov ym. (2006) ylensyöttivät 30 päivää ennen poikimista 24 useamman kerran poikimista holsteinlehmää aiheuttaakseen näille poikimisen aikoihin maksan rasvoittumisen. Lehmät jaettiin ryhmiin, joissa lehmille injisoitiin ihonalaisesti glukagonia tai suolavettä kolmesti päivässä 14 päivää alkaen päivänä kaksi poikimisen jälkeen. Kokeen korkein glukagoni-annos esti triglyseridipitoisuuksien lisääntymisen maksakudoksessa. Veren glukoosi- ja insuliiniarvot nousivat ja rasvahappopitoisuudet laskivat. Osman ym. (2008) vahvistivat tulokset ihonalaisesti injektoidun glukagonin maksan rasvoittumaa estävästä vaikutuksesta.

Insuliinilla on tärkeä rasvakudoksen lipolyysiä estävä vaikutus, mikä vähentää vapaiden rasvahappojen liikkeellelähtöä rasvakudoksesta. Samalla insuliini edistää vapaiden rasvahappojen kuljetusta maksasta rasvakudokseen, joten se sopii fysiologiansa puolesta hyvin rasvamaksan ennaltaehkäisyyn (Sjaastad ym. 2010). Insuliinia on käytetty myös vakavan ketoosin hoidossa (Bobe ym. 2004).

Hayirli ym. (2002b) selvittivät 43 holstein lehmän tutkimuksessaan insuliiniannosta, joka laski veren vapaiden rasvahappojen pitoisuuksia ja ehkäisi triglyseridien kertymistä maksaan, mutta ei laski veren glukoosipitoisuutta, lypsylehmän syöntikykyä tai maidontuotantoa. Annoksella 0,14 IU/kg lehmien syöntikyky parani ja maksan triglyseridija veren rasvahappopitoisuudet laskivat. Suuremmillakin annoksilla (0,29 IU/kg ja 0,43 IU/kg) maksan triglyseripitoisuudet laskivat suhteessa insuliiniannokseen, mutta tällöin esiintyi osalla lehmistä jo vakavaa hypoglykemiaa.

8.2.5 Ravintolisät

Rasvan mobilisaatiota rasvakudoksesta vähentäviksi ravintolisiksi on ehdotettu mm. propyleeniglykolia ja muita glukoosin esiasteita, monensiinia, kromia (Cr), niasiinia ja

konjugoitua linolihappoa (Grummer 2008). Myös booraksia (dinatriumtetraboraattidekahydraatti) on tutkittu rasvamaksaa ehkäisevänä ravintolisänä (Bobe ym. 2004).

Monensiini on polyeteerinen karboksyylinen ionoforiantibiootti (Duffield ym. 1998). Monensiinin vaikutus perustuu sen vaikutuksiin pötsissä, jossa se lisää haihtuvista rasvahapoista propionaatin tuotantoa asetaatin ja metaanin tuoton kustannuksella lisäten pötsifermentaation energiantuotantoa naudalle (Constable ym. 2017).

Ennen poikimista annettu monensiini on vähentänyt useissa tutkimuksissa poikimisen jälkeistä ketoosia (Duffield ym. 1998, Duffield ym. 2003, Zahra ym. 2006), mikä voi olla viite sen tehosta myös rasvamaksan ehkäisyssä (Smith 2015). Monensiinin hyödyt vaikuttaisivat suuremmilta erityisesti lihavamilla lehmillä (Duffield 2000).

Zahra ym. (2006) tutkivat monensiinin vaikutusta maksan triglyseridipitoisuuteen antamalla osalle 184 holsteinlehmästä 3 viikkoa ennen odotettua poikimista 95 päivää vaikuttavan monensiini-kapselin (CRC, controlled release capsule). Tämän ei havaittu kontrollilehmiin verrattuna vähentäneen tilastollisesti merkittävästi maksan triglyseridipitoisuutta, kun se mitattiin yhden päivän ja kolmen viikon jälkeen poikimisesta. Monensiini kuitenkin lisäsi seerumin glukoosi- ja ureapitoisuuksia, lisäsi maksan glykogeenivarastoja ja alensi veren ketoaineita. Aikaisemmassa kokeessa annettaessa 2 – 4 viikkoa ennen poikimista kapselina (CRC, controlled release capsule) monensiinin on kuitenkin havaittu annoksella 335 mg päivässä 95 päivän ajan vähentävän kliinistä ketoosia ja juoksutusmahan siirtymää 40 % sekä jälkeisten jäämistä 25 % (Duffield ym. 2002).

Propyleeniglykoli toimii esiasteena glukoosin synteesissä, ja se pääasiallisesti metabolioidaan maksassa glukoosiksi naudoilla pyruvaatti-oksaloasetaatti karboksylaation kautta (Emery ym. 1967). Osa propyleeniglykolista fermentoidaan jo pötsissä propionaatiksi (Nielsen ja Ingvarlsen 2004). Propyleeniglykolin antaminen naudalle suun kautta nostaa veren insuliinia ja glukoosia sekä alentaa rasvahappoja ja ketoaineisiin kuuluvaa beta-hydroksibutyraattia (Nielsen ja Ingvarlsen 2004). Edellämainitut vaikutukset ovat suotuisia varhaisessa maidontuotannossa olevalle lypsylehmälle, ja näin ollen propyleeniglykolin käyttö ravintolisänä voi vähentää ketoosin ja maksan rasvoittumisen riskiä (Nielsen ja Ingvarlsen 2004).

Studer ym. (1993) juottivat 13 useamman kerran poikineelle lypsylehmälle päivittäin propyleeniglykolia noin kymmenen päivää ennen poikimista poikimiseen asti. Tämä vähensi poikimisen jälkeen päivinä 1 ja 21 mitattuja maksan triglyseridipitoisuuksia 32 prosenttia ja 42 prosenttia. Rukkwamsuk ym. (2005) juottivat 23 holsteinlehmän tutkimuksessaan propyleeniglykolia päivittäin seitsemän päivää ennen poikimista sekä seitsemän päivää poikimisen jälkeen, mikä vähensi maksan triglyseridipitoisuuksia kaksi ja neljä viikkoa poikimisen jälkeen.

Pickett ym. (2003) juottivat 48 holsteinlehmän tutkimuksessaan propyleeniglykolia kolmena ensimmäisenä päivänä poikimisen jälkeen. Triglyseridipitoisuuksien väheneminen maksakudoksessa ei ollut päivänä 7 poikimisen jälkeen tilastollisesti merkitsevää. Tutkimuksessa propyleeniglykoli alensi kuitenkin veren rasvahappopitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi.

Vazquez-Anon ym. (1994) tutkivat yhdeksän poikimassa olevan lehmän veren rasvahappopitoisuuksia sekä niiden korrelaatiota maksan triglyseridipitoisuuteen. He totesivat maksan triglyseridipitoisuuden voimakkaimman kasvun tapahtuvan veren rasvahappojen ollessa korkeimmillaan yksi päivä poikimisen jälkeen. Tämä saattaa selittää eroa koskien ennen poikimista annetun ja vasta poikimisen jälkeen aloitetun propyleeniglykolin tehoa maksan triglyseridipitoisuuden alentamiseen (Vazquez-Anon ym. 1994).

Glyseroli toimii propyleeniglykolin lailla esiasteena glukoneogeneesille maksassa, ja sen on todettu olevan suun kautta annettuna tehokas hoito ketoosiin (Constable ym. 2017). Horst ja Goff (2003) tutkivat 9 terveeseen ja 2 ketoosiin sairastuneeseen lehmän tutkimuksessaan eri annoksina veden kanssa juotetun glyserolin vaikutusta terveiden lehmien veren glukoosipitoisuuteen sekä glyserolin vaikutuksia sairaiden lehmien veren glukoosiin, virtsan ketoaineisiin ja maidontuotantoon. Sekä terveiden että sairaiden lehmien veren glukoosipitoisuus nousi. Lisäksi sairaiden lehmien virtsan ketoainepitoisuudet laskivat ja maidontuotanto kasvoi. Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää. Defrain ym. (2004) tutkivat glyserolin vaikutusta suoraan rehuun lisättynä, mutta tällä ei ollut yhtä selviä suotuisia vaikutuksia kuin juotettuna.

Glukoosin esiasteena toimivan **propionaatin** syöttöä on myös ajateltu mahdollisena vaihtoehtona rasvamaksan ehkäisyyn (Bobe ym. 2004). Goff ym. (1996) havaitsivat kal-siumpropionaattitahnan vähentävän vapaiden rasvahappojen määrää verenkierrossa nautojen hypokalsemiaan liittyvässä tutkimuksessaan. Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia (Constable ym. 2017).

Niasiinilla on lipolyysiä estäviä vaikutuksia ja sitä on tutkittu ravintolisänä ketoosin ja maksan rasvoittumisen estämiseen (Grummer 2008). Skaar ym. (1989) tutkivat 39 hol-steinlehmän tutkimuksessaan ravintolisänä syötetyn niasiinin (annos 12 g päivässä) vai-ikutuksia maksan triglyseridipitoisuuksiin välillä 17 päivää ennen ja 15 viikkoa poikimisen jälkeen. Tällä ei ollut maksan triglyseridipitoisuutta laskevaa vaikutusta. Niasiinin suun kautta annostelun ongelmana lienee sen runsas hajoaminen pötsissä (Bobe ym. 2004, Grummer 2008).

Pires ja Grummer (2007) havaitsivat kuitenkin ummessa olevilla lehmillä tahallisesti aiheutetussa negatiivisessa energiatasapainossa suoraan juoksutusmahaan annostellun niasiinin laskevan veren rasvahappojen määrää 60 – 90 %, mutta aiheuttavan muutaman tunnin päästä vastareaktion, jossa veren rasvahappopitoisuus nousi 2 – 3 kertaiseksi al-kuperäiseen pitoisuuteen verrattuna. Tunneittain annostelu kykeni pitämään rasvahap-popitoisuuden veressä matalana (Pires ja Grummer 2007).

Niasiinin runsaasta pötsihajoamisesta huolimatta Smith (2015) suosittelee niasiinia ra-vintolisänä umpikaudella 6 grammaa päivässä ja varhaisessa laktaatiossa 12 grammaa päivässä.

Kromi on välttämätön ravintoaine, ja se kohottaa vastetta insuliinille (Grummer 2008). Koska insuliini on ennen kaikkea antilipolyttinen ja sen vaikutus poikimisen aikoihin saattaa olla heikentynyt insuliiniresistanssin takia, kromi lisäravinteena saattaa tehostaa insuliinivaikutuksia vähentäen rasvahappopitoisuuksia veressä ja maksan triglyseridi-määriä (Grummer 2008). Hayirlin ym. (2001) 48 lehmälle tehdyssä tutkimuksessa, jossa lehmille syötettiin kromia kromi-metioniinina, ei havaittu maksan triglyseridipitoisuutta

vähentäviä vaikutuksia. Kromia lisäravinteena saaneiden nautojen syöntikyky ja maidon-tuotanto kuitenkin paranivat (Hayirli ym. 2001). Besongin ym. (2001) 14 holsteinhärällä tehdyssä ruokintakokeessa maksan triglyseridipitoisuus kuitenkin pieneni.

Basoglu ym. (2002) tutkivat 23 rasvamaksalle alttiin lehmän kokeessaan booraksin syö-tön vaikutuksia rasvamaksan kehittymiseen. **Booraksi** vähensi kuukausi ennen ja jälkeen poikimisen suun kautta ei-toksisena annoksena annettuna maksan triglyseridipitoisuuksia poikimisen jälkeen.

8.3 Maksan lipoproteiitisynteesin ja erityksen tehostaminen

Koliini toimii rakennusaineena fosfatidylkoliinille (PC, phosphatidylcholine), jota puoles-taan tarvitaan rasvahappoja hepatosyyteistä ulos kuljettavien lipoproteiinien (VLDL) synteesiin (Grummer 2008). Mikäli ravinnosta saadun koliinin määrä on puutteellista, voi lipoproteiinisynteesin hidastaminen teoriassa nopeuttaa VLDL-synteesin pullon-kaulavaikutusta maksan rasvahappoaineenvaihdunnassa ja näin kiihdyttää maksan ras-voittumista poikimisen aikoihin (Grummer 2008).

Pötsimikrobisto hajottaa nopeasti lypsylehmille syötetyn koliinin, joten se täytyy tämän vuoksi syöttää pötsiltä suojatussa muodossa (Atkins ym. 1988). Tutkimustulokset suoja-tun koliinin (RPC, Rumen protected choline) käytöstä ovat kuitenkin olleet vaihtelevia.

Hartwell ym. (2000) eivät havainneet 48 useamman kerran poikineen naudan tutkimuk-sessaan pötsisuojatulla koliinilla 28 päivää ennen ja 120 päivää poikimisen jälkeen päi-vittäin annettuna vaikutusta maksan triglyseridipitoisuuksiin. Piepenbrinkin ja Overto-nin (2003) 48 useamman kerran poikineen holsteinlehmän tutkimuksessa annettiin pöt-siltä suojattua koliinia lehmien ruokavalioon 21 päivää ennen ja 63 päivää jälkeen poiki-misen. Tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti ei-merkittävä maksan triglyseridipitoisuu-den lasku suhteessa syötetyn pötsisuojatun koliinin määrään. Tutkimuksessa maksan glykokeenipitoisuus kasvoi suhteessa syötetyn koliinin määrään (Piepenbrink ja Overton 2003).

Zahra ym. (2006) eivät myöskään havainneet muutosta maksan triglyseridi-pitoisuuksissa 182 useamman kerran poikineen holsteinlehmän tutkimuksessaan, jossa pötsisuojaattua koliinia syötettiin 3 viikkoa ennen ja 28 päivää poikimisen jälkeen. Toisin kuin Piepenbrinkin ja Overtonin (2003) kokeessa, tässä tutkimuksessa ei havaittu muutosta maksan glykogeenipitoisuuksissa. Sen sijaan kuntoluokituksestaan lihavina poikineiden maidontuotanto nousi (Zahra ym. 2006).

Cooke ym. (2007) aiheuttivat keinotekoisesti lehmille rasvamaksan kahdessa kokeessa, joilla he pyrkivät arvioimaan koliinin kykyä estää tai lieventää rasvamaksaa. Ensimmäisessä kokeessa 24 lehmälle syötettiin 45 – 60 päivää ennen poikimista rehua noin 30 % alle niiden tiineysajan energiatarpeiden. Puolelle eläimistä annettiin samanaikaisesti pötsisuojaattua koliinia, ja toinen puoli eläimistä toimi kontrolliryhmänä. Kontrolliryhmään verrattuna koliinin syöttö vähensi huomattavasti veren rasvahappopitoisuuksia ja triglyseridien kertymistä maksaan.

Toisessa kokeessaan Cooke ym. (2007) aiheuttivat keinotekoisesti rasvamaksan synnyn 28 lehmälle syöttämällä näille rehua 30 % alle energiatarpeiden 10 päivän ajan. Tämän jälkeen lehmät saivat syödä vapaasti energiatarpeensa mukaan. Lehmät saivat joko pötsisuojaattua koliinia tai toimivat kontrollina. Kun positiivinen energiatasapaino oli palautettu, edisti koliinin syöttö triglyseridien poistumista maksakudoksesta.

Zom ym. (2011) syöttivät 38 naudan kokeessaan naudoille pötsisuojaattua koliinia kolme viikkoa ennen ja kuusi viikkoa jälkeen poikimisen. Tutkimuksessa havaittiin koliinin lisäävän lehmien syöntikykyä ja vähentävän maksan triglyseridipitoisuutta ensimmäisten neljän viikon aikana.

Huolimatta edellä mainittujen tutkimusten ristiriitaisuuksista, on kaikissa niissä havaittu koliinilla olevan jonkinlaista positiivista vaikutusta tutkittujen lehmien energiametaboliaan.

Metioniini on aminohappo, joka toimii metyylinluovuttajana fosfatidylkoliini-synteesissä, mikä on välttämätöntä lipoproteiinien muodostamisessa (Grummer 2008). Metio-

niinin roolia rasvamaksan ehkäisyssä on tutkittu, koska lipoproteiinisynteesi on yhteydessä maksan triglyseridiaineenvaihduntaan (Grummer 2008). Bertics ja Grummer (1999) käyttivät tutkimuksessaan samanlaista kahden kokeen mallia kuin Cooke ym. (2007) pötsisuojatun koliinin suhteen. Kummassakaan kokeessa metioniinin käyttö ei vähentänyt triglyseridien kertymistä maksaan.

Rasvalla, erityisesti **tietyillä rasvahapoilla**, tiedetään olevan laajoja vaikutuksia metaboliaan. Esimerkiksi omega-3 rasvahappojen tiedetään säätelevän rasvametaboliala jyrillä ja ihmisillä (Grummer 2008). Erityisesti ne näyttävät vähentävän maksan aineenvaihdunnassa vapaiden rasvahappojen muuntaa triglyserideiksi ja ketoaineiksi ja edistävän rasvahappojen oksidaatiota hiilidioksiksi (Grummer 2008).

Mashek ym. (2005) tutkivat eri rasvalähteistä koostuvien triglyseridien annostelua suoraan nautojen verenkiertoon neljän päivän paaston aikana. Kuusi ei-tiinetä ummessa olevaa useamman kerran poikinnutta holsteinlehmää saivat jaksoittain joko talia, pellavansiemenöljyä tai kalaöljyä emulsiona suoneen. Pellavansiemenöljy vähensi maksan triglyseridipitoisuuksia ja veren rasvahappopitoisuuksia.

Brickner ym. (2009) tutkivat suoraan juoksutusmahaan annosteltuja pellavansiemenöljyn, talin, veden ja puoliksi pellavansiemenestä ja puoliksi talista koostuneen öljyn vaikutuksia maksan triglyseridipitoisuuteen ja rasvakudoslipolyysiin kahdeksalla tyhjällä ja ummessa olevalla holsteinlehmällä. Suoraan juoksutusmahaan annostellulla pellavansiemenöljyllä ei ollut maksan triglyseridipitoisuuksia tai veren rasvahappopitoisuuksia laskevia vaikutuksia. Tämä poikkeaa suoraan verenkiertoon saatetun pellavansiemenöljy-emulsion vaikutuksista edellä kuvatussa Mashek ym. (2005) tutkimuksessa.

Lopullista selvyyttä yksittäisten rasvahappojen mahdollisesta hyödystä poikivien nautojen aineenvaihdunnan parantamisessa ei ole vielä saatu (Constable ym. 2017).

9 RASVAMAKSAN HOITO

Lievän tai kohtuullisen maksan rasvoittuman hoidosta ei ole paljon tutkimusta, koska kyseisen tilan diagnoosi on vaikeaa. Useimmat tutkimukset keskittyvät ketoosin hoitoon määrittämättä maksan triglyseridipitoisuuksia (Bobe ym. 2004). Alla on käsitelty lähinnä vakavan rasvamaksan hoitoa perustuen kolmeen keskeiseen teokseen nautojen sairauksista (Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, 2. painos (2008), Large Animal Internal Medicine, 5. painos (2015) ja Veterinary Medicine, 11. painos (2017)).

Constable ym. (2017), Smith (2015) ja Peek ja Divers (2008) pitävät kaikki vakavan rasvamaksan ennustetta varauksellisena. Huolimatta intensiivisestä hoidosta kolmen päivän syömättömyys tietää miltei toivotonta ennustetta sairastuneelle lypsylehmälle. Mikäli rasvamaksa aiheuttaa hepaattisen enkefalopatian ja hermostollisia oireita, on ennuste samoin erittäin huono. Toivoa kuitenkin on, mikäli naudan ruokahalu palaa (Constable ym. 2017).

Hoidossa tärkeintä on vähentää rasvakudoksen mobilisaatiota ja verenkierron rasvahappopitoisuuksia (Constable ym. 2017). Negatiivinen energiatasapaino tulee korjata, ja sille altistavat taustatekijät kuten muut sairaudet tulee hoitaa (Smith 2015).

Constable ym. (2017), Smith (2015) ja Peek ja Divers (2008) kaikki suosivat vakavan rasvamaksan intensiivihoidossa jatkuvaa suonensisäistä nesteytystä, johon on mahdollista halutessa yhdistää sinkkiprotamiini-insuliini (NPH tai Lente). Jatkuva suonensisäinen glukoosi korjaa negatiivista energiatasapainoa ja mahdollisesti edistää sellaista insuliini/glukagoni-suhdetta, joka vähentää rasvahappojen mobilisaatiota rasvakudoksesta ja stimuloi maksan lipoproteiinituotantoa (Smith 2015).

Constable ym. (2017) suosittelee infuusiota 5 % glukoosilla ja elektrolyytinesteillä. Jatkuva suonensisäinen glukoosi-infuusio aiheuttaa jo itsessään insuliinipitoisuuksien nou-

sun elimistössä, mutta jatkuvaan glukoosi-infuusioon voidaan yhdistää 200 – 300 IU insuliinia ihonalaisesti kahdesti päivässä. Jos insuliinia käyttää ilman jatkuvaa glukoosi-infuusiota, on varottava aiheuttamasta vakavaa hypoglykemiaa eläimelle.

Smith (2015) ehdottaa jatkuvaa suonensisäistä glukoosi-infuusiota nopeudella 100–200 mg/kg/h, johon voidaan yhdistää insuliinia 200 IU kahdesti päivässä 450 elopainokiloa kohti. Myös Peek ja Divers (2008) suosittelevat jatkuvaa 5 % glukoosi-infuusiota elektrolyyttiliuoksessa, johon on lisäksi lisättyä 40 mEq kaliumkloridia litrassa nestettä. Joskus myös kalsiumia voidaan lisätä infuusioon. Insuliinia annoksella 200 IU tulee Peek ja Diversin (2008) mukaan antaa ihonalaisesti 24 – 36 tunnin välein käytettäessä jatkuvaa glukoosi-infuusiota. Vaihtoehtoiseksi tavaksi lisätä veren insuliinipitoisuutta Peek ja Divers (2008) antavat kahdesti päivässä annettavat 250 millilitran suonensisäiset glukosibolukset.

Nykykirjallisuuden suositukset jatkuvan glukoosi-infuusion ja mahdollisesti insuliinin yhdistämisestä vakavan rasvamaksan hoidossa ovat yhä edelleen ekstrapoloituja tutkimuksista, jotka ovat keskittyneet vakavasti ketoottisten lehmien hoitoon mittaamatta vaikutuksia maksan triglyseridipitoisuuksiin (Bobe ym. 2004). Glukoosi-infuusio, joko insuliinin kanssa tai ilman sitä, on kuitenkin hyvin perusteltavissa tutkimustiedolla rasvamaksan synnystä ja insuliinin hormonivaikutuksista (Hayirli 2006, Sjaastad ym. 2010).

Toinen rasvamaksan hoidon kulmakivi, josta Constable ym. (2017), Smith (2015) ja Peek ja Divers (2008) ovat yhtä mieltä, on pötsin tukihoito ja sairastuneen naudan ruokahalun lisääminen kaikin keinoin. Constable ym. (2017) ehdottaa terveiltä lehmillä letkutettavan 5 – 10 litraa pötsinestettä pötsiin ruokahalun edistämiseksi. Letkutukseen voi lisätä vettä ja elektrolyyttejä 10 – 30 litraa. Smith (2015) suosii myös terveiltä eläimiltä saatujen pötsinesteiden letkuttamista ruokahalun edistämiseksi ehdottaen, että ruokahalua lisäävän vaikutuksen taustalla on lisääntynyt vapaiden rasvahappojen imeytyminen ja käyttö glukoosin esiasteina glukoneogeneesissä.

Peek ja Divers (2008) ottavat aktiivisemmän roolin ruokahalun edistämisessä ja suosivat pakkoruokintaa kahdesti päivässä koostaen annoksia sinimailasesta (Alfalfa), noin 115 grammasta kaliumkloridia ja pötsisiirränäisistä terveiltä lehmillä. Lisäksi Peek ja Divers

(2008) ehdottavat energiataseen tasapainottamista tarvittaessa rajoittamalla lehmän lypsä yhteen minuuttiin kahdesti päivässä, mikäli utare on terve.

Edellä mainitut hoidot koostavat vakavan rasvamaksan hoidon rungon Constable ym. (2017), Smith (2015) ja Peek ja Diversin (2008) mukaan. Näiden lisäksi on joukko muita ehdotuksia, joiden suhteen ei kuitenkaan ole aivan samanlaista yksimielisyyttä tarkastellun kirjallisuuden välillä.

Sekä Constable ym. (2017) ja Smith (2015) mainitsevat glukagonin hoitovaihtoehtona. Smith (2015) tosin määrittelee hinnan esteeksi sen käytölle vakavan rasvamaksan hoidossa. Bobe ym. (2003) totesivat 32 useamman kerran poikineen holsteinlehmän tutkimuksessaan, että kahdeksan tunnin välein annettuna glukagoni nosti veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksia sekä alensi veren rasvahappopitoisuuksia. Edellä mainitut tulokset oli saatu molemmilla tutkituilla annoksilla (7,5 mg ja 15 mg), kun lääkitys aloitettiin kahdeksan päivää poikimisen jälkeen. Glukagonin 15 mg päivittäinen annos alensi myös maksan triglyseridipitoisuuksia yli 3,5 vuotiailla lehmillä. Aiemmin tehdyssä tutkimuksessa jatkuva glukagoni-infuusio annoksella 10 mg päivässä oli jo havaittu toimivaksi vaihtoehdoksi rasvamaksan hoitoon (Hippen ym. 1999).

Kortikosteroidit ja propyleeniglykoli löytyvät hoitomahdollisuuksina Constable ym. (2017) ja Smithin (2015) hoitovaihtoehtoista. Constable ym. (2017) mainitsevat deksametasoni-21-isonikotinaatin annoksella 20 – 25 mg lihaksensisäisesti ja propyleeniglykolin annostuksella 300 ml päivässä viiden päivän ajan glukoneogeneesiin ja sekundaarisen ketoosin hoitoon. Smith (2015) mainitsee hoitoon kortikosteroidit (10 – 30 mg deksametasonia, 2 – 5 mg flumetasonia tai 100 – 200 mg prednisolonia) yhdistettynä propyleeniglykoliin, glyseroliin tai muihin glukoosin esiasteisiin.

Kortikosteroidien teho ketoosin hoidossa on jo aiemmin kattavasti todistettu, mutta niiden käyttö rasvamaksan hoidossa on ollut kyseenalainen, koska niillä on mahdollisesti lipolyttinen vaikutus elimistössä (Gruenberg 2016). Kusendan ym. (2013) suppea tutkimus deksametasonin vaikutuksesta maksan triglyseridipitoisuuksiin 12 holsteinlehmällä ei kuitenkaan puolla kortikosteroidien lipolyttistä vaikutusta lyhyellä aikavälillä. Tutkimuksen lypsylehmät saivat lihaksensisäisesti deksametasonia tai suolavettä 5 päivää

juoksutusmahaleikkauksen jälkeen. Deksametasonia saaneiden lehmien maksan triglyseridipitoisuudet olivat laskeneet kontrolliryhmään nähden, kun pitoisuudet mitattiin kaksi päivää deksametasonin annon jälkeen.

Smith (2015) antaa hoitovaihtoehtoksi niasiinin suun kautta annoksella 6 – 12 grammaa päivässä lipolyysin estoon, ja Peek ja Divers (2008) annoksella 12 grammaa päivässä. Niasiinin ongelmana tiedetään kuitenkin olevan sen runsas hajoaminen pötsissä (Grummer 2008).

Smith (2015) mainitsee lipoproteiinien rakennusaineen, koliinin, teoreettisena hoitovaihtoehtona annettuna ihonalaisesti (25 grammaa sekoitettuna 250 ml suolavettä) ja metioniinin annoksella 40 – 50 grammaa päivässä. Peek ja Divers (2008) mainitsevat myös koliinin ja metioniinin, vaikka eivät juuri usko näiden tehoon. Peek ja Divers (2008) suosittelevat B-vitamiineja sekä tarvittaessa kipulääkitystä ja karpus-alueen suojausta, jos rasvamaksasta kärsivällä lehmällä on ylösnousuongelmia.

10 POHDINTA

Rasvamaksan varma diagnosointi on yhä epäkäytännöllistä ja hankalaa, koska se edellyttää maksabiopsian ottoa ja analyysiä, mikä soveltuu arkipraktiikkaan vain poikkeustapauksissa. Vaihtoehtoisia diagnosointimenetelmiä koskeva tutkimus (metaboliset markerit, tietokoneavusteinen ultraäänikuvien analyysi) on runsasta, mutta luotettava käytännöllinen vaihtoehto maksabiopsialle puuttuu. Luotettava diagnoosimenetelmä, joka ei vaatisi kirurgiaa biopsianottoa varten, antaisi mahdollisuudet luotettavamman levinneisyystiedon tutkimiseen, mikä puolestaan antaisi paremmat mahdollisuudet rasvamaksan aiheuttamien taloudellisten menetysten arviointiin. Diagnoosin helpottuessa myös rasvamaksan hoitosuosituksia pystyttäisiin tutkimaan ja varmentamaan paremmin.

Rasvamaksadiagnoosin on arkipraktiikassa perustuttava vahvaan epäilyyn käytännölläheisen diagnosointimenetelmän puuttuessa. Käytännössä rasvamaksaa tulee epäillä ai-

nakin sellaisen poikimisen jälkeen muutaman päivän kuluessa sairastuneen potilaan äärellä, joka on kuntoluokaltaan lihava tai on laihtunut runsaasti poikimisen yhteydessä ja on lisäksi ketoottinen. Maksan rasvoittuman aiheuttama sekundaarinen ketoosi (tyyppi 2) on diagnosoinnissa erotettava primaarista ketoosista (tyyppi 1), joka ilmenee lähes tyttäessä laktaatiohuippua yleensä vasta 2 – 4 viikkoa poikimisen jälkeen. Rasvamaksaa sairastava lehmä on lisäksi enemmän tai vähemmän ruokahaluton ja heikko. Sen maidontuotanto on saattanut laskea ja se saattaa kärsiä samanaikaisesti muista puerperaalijajan sairauksista, joiden hoitoon ei kuitenkaan saada välttämättä hyvää hoitovastetta. Tällaisia muita sairauksia ovat mm. juoksutusmahan siirtymä, hypokalsemia, utaretulehdus, jälkeisten jääminen sekä kohtutulehdus.

Rasvamaksaa kyetään ennaltaehkäisemään tuottajan hyvillä toimintatavoilla liittyen lehmien ravintoon ja kuntoluokitukseen, hedelmällisyyteen, ympäristöoloihin ja sairaanhoitoon.

Lehmän kuntoluokan tulee vastata lypsylehmän vaihetta tuotantocyklissä ja rehun energiapitoisuus tulee tasapainottaa tarkasti maidontuotannon ja ylläpidon tarpeisiin tuotantocyklin mukaisesti. Kuntoluokitus on lehmien ruokinnan onnistumisen seuraamiselle keskeistä pyrittäessä hyviin tuotantotavoitteisiin ja terveeseen lehmäpopulaatioon. Mikäli ruokintaryhmien sisäiset yksilölliset ravinnontarpeet (esim. herutus vs. lopulaktaatio ja yksilölliset erot maidontuotannossa) on mahdollista ottaa tilalla huomioon, päästään paremmin edellämainittuun tavoitteeseen. Kuntoluokituksen ja ruokinnan laiminlyönti voi johtaa liikalihaviin lehtiin, jotka ovat alttiina paitsi rasvamaksalle poikimisen yhteydessä myös muille puerperaalijajan sairauksille ja hedelmällisyyden laskulle.

Kiimantarkkailu ja havaittujen hedelmällisyysongelmien ratkaisu on itsessään tärkeää lehmien liikalihavuuden estämisessä. Hiehojen korkea poikimaikä on yleinen lihomisen syy. Hedelmällisyysongelmat ja puutteellinen kiimantarkkailu lypsykaudella johtavat pidempään poikimaväliin, jolloin lypsylehmät pääsevät helposti lihomaan lypsykauden loppussa. Poikkeamat kuntoluokassa umpeuttaessa tulisi ottaa yksilöllisesti huomioon umpikauden ruokinnassa.

Lehmien kokemaa stressiä vähentämällä voidaan estää sympaattisen hermoston välittämää stimulusta rasvakudoksen lipolyysille, mikä johtaa kohonneisiin rasvahappopitoisuuksiin verenkierrossa ja maksan triglyseridipitoisuuksien kasvuun (Gerloff 2000). Esimerkiksi eläinten karsinakoko, pihattokäytävien leveys, ruokintapöytätilan riittävyys, makuuparsien riittävyys ja tilavuus, ilmanvaihto, ympäristölämpötilan sopivuus, alhainen melutaso sekä eläinten hyvä käsittely voisivat olla huomioitavia asioita.

Puerperaaliajan sairaudet tulisi hoitaa mahdollisimman nopeasti, jotta ne eivät pitkittyessään edistä maksan rasvoittumista. Lehmän sairastuminen puerperaaliaikana alentaa usein väliaikaisesti sen ruokahalua, mikä johtaa voimakkaampaan negatiiviseen energiatasapainoon, lipolyysiin ja maksan triglyseridikuormittumiseen.

Rasvamaksan ja ketoosin ehkäisyyn lisäravinteina käytettävistä Suomessa myyntiluvan saaneista vaihtoehdoista tasaisimmin ovat tutkimuksissa suoriutuneet propyleeniglykoli ja monensiini.

Propyleeniglykoli on Suomen lypsylehmätaloudessa yleisesti käytössä ketoosin hoidossa sekä tukea antavana lisäravinteena erilaisiin lypsylehmän terveydellisiin ongelmiin. Sen teho rasvamaksan ehkäisyssä päivittäin juotettuna on todistettu sekä annoksella 1 litra päivässä (10 päivää ennen poikimista poikimiseen asti) (Studer ym. 1993), että 400 ml päivässä (aloittaen 7 päivää ennen ja jatkaen 7 päivää jälkeen poikimisen) (Rukkwamsuk ym. 2005). Suurin teho propyleeniglykolista vaikuttaa olevan saatavissa nimenomaan ennen poikimista. Käytännössä propyleeniglykolijuottoa voi käyttää rasvamaksan ehkäisyyn riskilehmillä, mutta koska päivittäinen juotto on hankalaa ja aikaa vievää, sitä ei voi esittää rutiiniehkäisyksi.

Monensiinin on havaittu 2 – 4 viikkoa ennen poikimista pitkävaikutteisena kapselina annettuna (335 mg päivässä 95 päivän ajan) vähentäneen kliinistä ketoosia ja juoksutusmahan siirtymää 40 % ja jälkeisten jäämistä 25 % (Duffield ym. 2002). Sen suoraa vaikutusta rasvamaksan ehkäisemisessä ei ole todettu, mutta edellä mainittu antaa siihen vahvoja viitteitä. Suomessa Elintarviketurvallisuusviraston mukaan keskitetyn myyntiluvan on saanut reseptivalmiste Kexxtone 32,4 g, depotboli naudoille, joka sisältää ja vapauttaa monensiinia edellä mainitun tutkimuksen mukaisesti. Sen käyttöä voisi harkita

riskilehmille, mutta myyntiluvasta huolimatta se ei tällä hetkellä vaikuta olevan saatavilla.

Glukagoni vaikuttaa parhaalta tieteellisesti tutkitulta vaihtoehdolta jo kehittyneen rasvamaksan hoidossa joko ihonalaisesti annosteltuna useamman kerran päivässä tai jatkuvana glukagoni-infuusiona. Glukagonin laajaa käyttöä rasvamaksan hoidossa estää kuitenkin sen kallis hinta.

Mikäli vakavaa rasvamaksaa aletaan hoitaa sairaalatasoisesti, ensisijainen suositus on yleensä jatkuva glukoosi-infuusio insuliinin kanssa tai ilman insuliinia sekä pötsin tukihoito. Hoitosuositus perustuu tutkimuksiin vakavan ketoosin hoidosta, mutta ei vaikutuksesta maksan triglyseridipitoisuuksiin.

Insuliinin tai glukagonin käyttö rasvamaksan hoidossa on Suomessa kuitenkin käytännössä mahdotonta, sillä Suomen tuotantoeläimille saa käyttää ainoastaan sellaisia lääkkeitä, joiden jäämille on asetettu turvallinen jäämien enimmäismäärä (JEM). EU:ssa jäämien enimmäismäärät määrittelee Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) eläinlääkekomitea. Komitea ei ole asettanut enimmäismääriä glukagonin tai insuliinin suhteen naudalle.

Sairaalatason hoito vakavalle rasvamaksapotilaalle koostuisi Suomessa jatkuvasta glukoosi-infusiosta, propyleeniglykolistä suun kautta, letkutuksista ja B-vitamiinivalmisteista, koska insuliini ja glukagoni eivät ole käytettävissä. Mikäli jatkuvaa glukoosi-infusiomahdollisuutta ei ole saatavilla, voisi väliaikaisen kanyylin asentamista korvasuoneen tai vena jugularikseen tapauskohtaisesti harkita, jolloin osaava tilallinen voisi bolustaa lehmää gluukosilla kahdesti päivässä veren insuliinipitoisuuden nostamiseksi Peek ja Diversin (2008) ohjeistuksen mukaisesti. Tähän liittyy kuitenkin sekä tulehduksellisia että käyttäjäkohtaisia riskejä, jotka tulee ottaa huomioon. Kortikosteroidien kaksinainen rooli rasvamaksan hoidossa tulee vielä tutkia paremmin ennen käyttösuositusten antamista.

Lukuisia kysymyksiä rasvamaksan diagnostiikasta, ehkäisystä ja hoidosta on edelleen avoinna asiasta kerätyn tutkimustiedon suuresta määrästä huolimatta. Koska rasvamaksa sairautena tulevaisuudessakin aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita lypsylehmätaloudelle, sen jatkuva tutkimus on hyvin perusteltua. Tutkimuksen tarve koskee yhä sekä rasvamaksan käytännönläheistä diagnosointia, sen ennaltaehkäisyä ja tehokasta hoitoa.

11 LÄHTEET

Agenäs S, Burstedt E, Holtenius K. Effects of feeding intensity during the dry period. 1. Feed intake, body weight, and milk production. *J Dairy Sci* 2003, 86: 870-882.

Atkins KB, Erdman RA, Vandersall JH. Dietary choline effects on milk yield and duodenal choline flow in dairy cattle. *J Dairy Sci* 1988, 71: 109-116.

Basoglu A, Sevinc M, Birdane FM, Boydak M. Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med* 2002, 16: 732-735.

Bertics SJ, Grummer RR. Effects of fat and methionine hydroxy analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction. *J Dairy Sci* 1999, 82: 2731-2736.

Bobe G, Ametaj BN, Young JW, Beitz DC. Potential treatment of fatty liver with 14-day subcutaneous injections of glucagon. *J Dairy Sci* 2003, 86: 3138-3147.

Bobe G, Young JW, Beitz DC. Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci* 2004, 87: 3105-3124.

Brickner AE, Pires JAA, Gressley TF, Grummer RR. Effects of abomasal lipid infusion on liver triglyceride accumulation and adipose lipolysis during fatty liver induction in dairy cows. *J Dairy Sci* 2009, 92: 4954-4961.

Coffey MP, Simm G, Brotherstone S. Energy balance profiles for the first three lactations of dairy cows estimated using random regression. *J Dairy Sci* 2002, 85: 2669-2678.

Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Gruenberg W. *Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 11. p. Elsevier, St. Louis, Mo 2017.

Cooke RF, Del Rio NS, Caraviello DZ, Bertics SJ, Ramos MH, Grummer RR. Supplemental choline for prevention and alleviation of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2007, 90: 2413-2418.

Cullen JM, Stalker MJ. Liver and biliary system. Teoksessa: Maxie MG (toim) Jubb, Kennedy and Palmers pathology of domestic animals vol. 2. 6. p. Elsevier, St Louis MO 2016: 258-353.

Defraen JM, Hippen AR, Kalscheur KF, Jardon PW. Feeding glycerol to transition dairy cows: effects on blood metabolites and lactation performance. J Dairy Sci 2004, 87: 4195-4206.

Peek SF, Divers TJ. Metabolic diseases. Teoksessa: Divers TJ, Peek SF. Rebhun's Diseases of Dairy Cattle. 2. p. Saunders Elsevier, St. Louis MO 2008: 590-605.

Drackley JK. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? J Dairy Sci 1999, 82: 2259-2273.

Duffield T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. Vet Clin N Am-Food A 2000, 16: 231-253.

Duffield TF, Sandals D, Leslie KE, Lissemore K, McBride BW, Lumsden JH, Dick P, Bagg R. Effect of prepartum administration of monensin in a controlled-release capsule on postpartum energy indicators in lactating dairy cows. J Dairy Sci 1998, 2354-2361.

Duffield T, Bagg R, Descoteaux L, Bouchard E, Brodeur M, Dutremblay D, Keefe G, Leblanc S, Dick P. Prepartum monensin for the reduction of energy associated disease in postpartum dairy cows. J Dairy Sci 2002, 85: 397-405.

Duffield TF, Leblanc S, Bagg R, Leslie K, Ten Hag J, Dick P. Effect of a monensin controlled release capsule on metabolic parameters in transition dairy cows. J Dairy Sci 2003, 86: 1171-1176.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Textbook of Veterinary Anatomy. 4. p. Saunders, Philadelphia 2010

Emery RS, Brown RE, Black AL. Metabolism of DL-1,2-propanediol-2-14C in a lactating cow. J Nutr 1967, 92: 348-356.

Friggens NC, Andersen JB, Larsen T, Aaes O, Dewhurst RJ. Priming the dairy cow for lactation: a review of dry cow feeding strategies. Anim Res 2004, 53: 453-473.

Furll M, Leidel I. Studies on the stabilisation of health status in peri-parturient dairy cows. Tierarztl Umsch 2002, 57: 423-438.

Gerloff BJ. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *Vet Clin N Am-Food A* 2000, 16: 283-292.

Goff JP, Horst RL, Jardon PW, Borelli C, Wedam J. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 1996, 79: 378-383.

Gruenberg W. Fatty liver disease of cattle. Teoksessa: Aiello SE, Moses MA (toim.) *The Merck Veterinary Manual*. 11. p. Merck & Co., 2016

Grummer RR, Carroll DJ. Effects of dietary fat on metabolic disorders and reproductive performance of dairy cattle. *J Anim Sci* 1991, 69: 3838-3852.

Grummer RR. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Vet J* 2008, 176: 10-20.

Grummer RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 1993. 76: 3882-3896.

Hartwell JR, Cecava MJ, Donkin SS. Impact of dietary rumen undegradable protein and rumen-protected choline on intake, peripartum liver triacylglyceride, plasma metabolites and milk production in transition dairy cows. *J Dairy Sci* 2000, 83: 2907-2917.

Hayirli A, Bremmer DR, Bertics SJ, Socha MT, Grummer RR. Effect of chromium supplementation on production and metabolic parameters in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 2001, 84: 1218-1230.

Hayirli A, Grummer RR, Nordheim EV, Crump PM. Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in holsteins. *J Dairy Sci* 2002a, 85: 3430-3443.

Hayirli A, Bertics SJ, Grummer RR. Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of holsteins in early lactation. *J Dairy Sci* 2002b, 85: 2180-2191.

Hayirli A. The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle. *Vet Res Commun* 2006, 30: 749-774.

Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance: influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin N Am-Food A* 2000, 16: 215-230.

Hippen AR, She P, Young JW, Beitz DC, Lindberg GL, Richardson LF, Tucker RW. Alleviation of fatty liver in dairy cows with 14-day intravenous infusions of glucagon. *J Dairy Sci* 1999, 82: 1139-1152.

Holtenius P, Holtenius K. New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe A* 1996, 43: 579-587.

Horst RL, Goff JP. Oral glycerol as a gluconeogenic precursor in the treatment of ketosis and fatty liver. *Acta Vet Scand* 2003, 44: P40.

Jorritsma R, Jorritsma H, Schukken YH, Bartlett PC, Wensing TH, Wentink GH. Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in The Netherlands. *Livest Prod Sci* 2001, 68: 53-60.

König HE, Sautet J, Liebich HG. Digestive System (apparatus digestorius). Teoksessa: König HE, Liebich HG (toim.) *Veterinary anatomy of domestic mammals. Text book and colour atlas.* Schattauer GmbH, Stuttgart 2004: 332-340.

Kusenda M, Kaske M, Piechotta M, Locher L, Starke A, Huber K, Rehage J. Effects of dexamethasone-21-isonicotinate on peripheral insulin action in dairy cows 5 days after surgical correction of abomasal displacement. *J Vet Intern Med* 2013, 27: 200-206.

Mashek DG, Bertics SJ, Grummer RR. Effects of intravenous triacylglycerol emulsions on hepatic metabolism and blood metabolites in fasted dairy cows. *J Dairy Sci* 2005, 88: 100-109.

Nafikov RA, Ametaj BN, Bobe G, Koehler KJ, Young JW, Beitz DC. Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of glucagon. *J Dairy Sci* 2006, 89: 1533-1545.

Nielsen NI, Ingvarsen KL. Propylene glycol for dairy cows: a review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Anim Feed Sci Technol* 2004, 115: 191-213.

Osman MA, Allen PS, Mehya NA, Bobe G, Coetzee JF, Koehler KJ, Beitz DC. Acute metabolic responses of postpartal dairy cows to subcutaneous glucagon injections, oral glycerol, or both. *J Dairy Sci* 2008, 91: 3311-3322.

Pickett MM, Piepenbrink MS, Overton TR. Effects of propylene glycol or fat drench on plasma metabolites, liver composition, and production of dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci* 2003, 86: 2113-2121.

Piepenbrink MS, Overton TS. Liver metabolism and production of cows fed increasing amounts of rumen-protected choline during the periparturient period. *J Dairy Sci* 2003, 86: 1722-1733.

Pires JAA, Grummer RR. The use of nicotinic acid to induce sustained low plasma nonesterified fatty acids in feed-restricted holstein cows. *J Dairy Sci* 2007, 90: 3725-3732.

Roche JR, Meier S, Heiser A, Mitchell MD, Walker CG, Crookenden MA, Riboni MV, Looor JJ, Kay JK. Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *J Dairy Sci* 2015, 98: 7164-7182.

Rukkwamsuk T, Wensing T, Geelen MJH. Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci* 1998, 81: 2904-2911.

Rukkwamsuk T, Rungruang S, Choothesa A, Wensing T. Effect of propylene glycol on fatty liver development and hepatic fructose 1,6 biphosphatase activity in periparturient dairy cows. *Livest Prod Sci* 2005, 95: 95-102.

Sjaastad ØV, Sand O, Hove K. *Physiology of Domestic Animals*. 2 p. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2010.

Skaar TC, Grummer RR, Dentine MR, Stauffacher RH. Seasonal effects of prepartum and postpartum fat and niacin feeding on lactation performance and lipid metabolism. *J Dairy Sci* 1989, 72: 2028-2038.

Smith GW. Hepatic lipidosis. Teoksessa: Smith BP (toim.) *Large animal internal medicine*. 5. p. Mosby Elsevier, St. Louis, Mo 2015: 861-865.

Smith TR, Hippen AR, Beitz DC, Young JW. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. J dairy sci 1997 8: 1569-1581.

Studer VA, Grummer RR, Bertics SJ, Reynolds CK. Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. J Dairy Sci 1993, 76: 2931-2939.

Sutter F, Beever DE. Energy and nitrogen metabolism in holstein-friesian cows during early lactation. Anim Sci 2000, 70: 503-514.

Vazquez-Anon M, Bertics S, Luck M, Grummer RR, Pinheiro J. Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. J Dairy Sci 1994, 77: 1521-1528.

Zahra LC, Duffield TF, Leslie KE, Overton TR, Putnam D, Leblanc SJ. Effects of rumen-protected choline and monensin on milk production and metabolism of periparturient dairy cows. J Dairy Sci 2006, 89: 4808-4818.

Zom RLG, van Baal J, Goselink RMA, Bakker JA, de Veth MJ, van Vuuren AM. Effect of rumen-protected choline on performance, blood metabolites, and hepatic triacylglycerols of periparturient dairy cattle. J Dairy Sci 2011, 94: 4016-4027.